AVALIAÇÃO *IN SILICO* DA ECOTOXICIDADE DE ANTIPSICÓTICOS E SEUS METABÓLITOS

IN SILICO EVALUATION OF THE ECOTOXICITY OF ANTIPSYCHOTICS AND THEIR METABOLITES

Nícolas Melo Viana[1,2], Vinicius Roveri[2,3,4], Walber Toma[1,2], Luciana Lopes Guimarães[1,2]

[1]Universidade Santa Cecília, Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia, Santos, SP
[2]Universidade Santa Cecília, Laboratório de Pesquisa em Produtos Naturais, Santos, SP
[3]Universidade Metropolitana de Santos, Santos, SP
[4]Interdisciplinary Centre of Marine and Environmental Research (CIMAR/CIIMAR), Universidade do Porto, Matosinhos, Portugal.
E-mail para contato: nmvcb@pm.me

RESUMO – A presença de fármacos no ambiente, como antipsicóticos, é preocupante pelo uso, excreção e descarte inadequado. Esses compostos podem persistir e afetar organismos aquáticos. Este estudo avaliou a ecotoxicidade (toxicidade aguda e crônica) de oito fármacos antipsicóticos e os seus respectivos metabólitos, através do emprego do programa ECOSAR v1.11. Os resultados obtidos revelaram toxicidade relevante para todos os fármacos analisados. Já para os metabólitos, observou-se que apesar de serem produtos gerados a partir do metabolismo humano, alguns dos metabólitos estudados geraram resultados preocupantes. Conclui-se que as análises ecotoxicológicas de fármacos antipsicóticos devem incluir metabólitos, uma vez que foram observados metabólitos que mantiveram o potencial tóxico.

Palavras-chave: Antipsicóticos; Ecotoxicidade; Fármacos no ambiente; ECOSAR.

ABSTRACT – The presence of drugs in the environment, such as antipsychotics, is a concern due to their improper use, excretion, and disposal. These compounds can persist and affect aquatic organisms. This study evaluated the ecotoxicity (acute and chronic toxicity) of eight antipsychotic drugs and their respective metabolites using the ECOSAR v1.11 program. The results revealed significant toxicity for all drugs analyzed. Regarding the metabolites, it was observed that, despite being products generated from human

metabolism, some of the metabolites studied produced worrying results. It is concluded that ecotoxicological analyses of antipsychotic drugs should include metabolites, since metabolites that maintained their toxic potential were observed.

Keywords: Antipsychotics; Ecotoxicity; Pharmaceuticals in the Environment; ECOSAR.

1 INTRODUÇÃO

A presença de substâncias farmacêuticas no ambiente é uma preocupação global, com potencial toxicológico para organismos não-alvo (Viana e Guimarães, 2024). O uso contínuo de medicamentos e o tratamento inadequado de resíduos hídricos aumentam a concentração dessas substâncias em organismos aquáticos (Escudero J, 2021).

Os fármacos chegam aos ecossistemas aquáticos via excreção humana e animal, descarte inadequado, e resíduos da indústria farmacêutica e agropecuária (Viana e Guimarães, 2024; Escudero J, 2021). A maioria não é completamente metabolizada, liberando princípios ativos e metabólitos no ambiente (Escudero J, 2021).

O uso crescente de antipsicóticos, como no tratamento de esquizofrenia e transtorno bipolar (Rasimas JJ, 2012), contribui para sua presença generalizada. Esses medicamentos têm estrutura química complexa e interagem com diversos receptores (Rasimas JJ, 2012). Após a administração, os antipsicóticos são parcialmente metabolizados e excretados inalterados ou como metabólitos (Viana e Guimarães, 2024). Estações de tratamento de água não removem eficazmente fármacos e seus metabólitos, resultando em contaminação (Rasimas JJ, 2012).

Fármacos são detectados em diversas águas, persistindo por longos períodos e exercendo impacto tóxico crônico em organismos aquáticos e terrestres (Viana e Guimarães, 2024). A exposição crônica a baixas dosagens aumenta o risco indireto à saúde humana, tornando a ecotoxicidade um problema de saúde pública (Viana & Guimarães, 2024).

Fármacos sofrem biotransformação no organismo, formando metabólitos via enzimas como citocromo P450 (Khojasteh SC, 2021). No ambiente, fármacos e metabólitos podem sofrer transformações adicionais como biotransformação microbiana e fotólise (Escudero J, 2021).

Há uma lacuna na compreensão dos efeitos e segurança dos produtos de biotransformação no meio aquático, que podem ter toxicidade diferente dos compostos

originais (Vignali C, 2020). A correlação entre fármacos originais e metabólitos é crucial, pois os metabólitos podem ser a forma predominante no ambiente e apresentar toxicidades variadas (Thomas K, 2025).

Esta pesquisa visa preencher essas lacunas, avaliando a toxicidade ambiental dos metabólitos de oito antipsicóticos em organismos aquáticos, através de modelos de predição de toxicidade *in silico*, considerando representantes de três níveis tróficos: algas (Alga verde), crustáceos (*Daphnia*) e peixes.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

As relações estrutura-ecotoxicidade (ECOSAR) dos dez fármacos selecionados em diferentes organismos aquáticos foram exploradas através do emprego do software ECOSAR v1.11 presente na plataforma EPI Suite® v.4.11. (United States Environmental Protection Agency, 2012)

As análises de ECOSAR para exposição aguda e crônica aos metabólitos de oito fármacos antipsicóticos selecionados no presente estudo foram realizadas em três organismos-modelo (algas verdes*, Daphnia* e peixes). A partir dos resultados obtidos no presente estudo, os metabólitos foram classificados quanto à toxicidade aguda e crônica, de acordo com os valores estabelecidos na diretiva europeia 93/67/CEE (tabela 1) (Commission of the European Communities, 1996).

A aplicação da diretiva europeia 93/67/CEE permite que diferentes substâncias sejam avaliadas de acordo com os resultados pontuais de sua toxicidade, onde limita os valores da concentração de efeito ou letalidade a 50% dos organismos (CE50 e Cl50). (Wright et al., 2015).

Tabela 1. Classificação da toxicidade segundo a diretiva europeia 93/67/EEC. (Commission of the European Communities, 1996)

Não Tóxico	*Nocivo*	*Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Extremamente Tóxico*
CE50 >100mg. L^{-1}	*CE50 Entre 10 e 100mg. L^{-1}*	*CE50 Entre 1 e 10mg. L^{-1}*	*CE50 Entre 0,1 e 1mg. L^{-1}*	*CE50 <0,1 mg. L^{-1}*

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados de ECOSAR obtidos para os metabólitos dos fármacos selecionados e a classificação dos fármacos de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE estão mostrados a seguir por toxicidade aguda e crônica nas oito tabelas a seguir (tabelas 2 a 9).

Tabela 2. Classificação dos resultados obtidos na avaliação da toxicidade aguda e crônica do fármaco aripiprazol e os seus respectivos metabólitos de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE.

\	*Toxicidade aguda*			*Toxicidade crônica*		
Composto	*Alga verde EC50 (mg/L)*	*Daphnia LC50 (mg/L)*	*Peixe LC50 (mg/L)*	*Alga verde EC50 (mg/L)*	*Daphnia LC50 (mg/L)*	*Peixe LC50 (mg/L)*
Aripiprazol (ARI)	*Extremamente Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Extremamente Tóxico*
dehydro-aripiprazole (ARIM1)	*Extremamente Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Extremamente Tóxico*
Dehydro-aripiprazole unnamed epoxide metabolite (ARIM2)	*Muito Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Extremamente Tóxico*
Dehydro-aripiprazole unnamed glutathione conjugate metabolite 2 (ARIM3)	*Nocivo*	*Nocivo*	*Não Tóxico*	*Nocivo*	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*
Dehydro-aripiprazole unnamed glutathione conjugate metabolite 1 (ARIM4)	*Nocivo*	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*	*Tóxico*	*Nocivo*	*Não Tóxico*
4-Hydroxyaripiprazole (ARIM5)	*Muito Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Extremamente Tóxico*
Aripiprazole unnamed metabolite 1 (ARIM6)	*Nocivo*	*Nocivo*	*Não Tóxico*	*Nocivo*	*Tóxico*	*Nocivo*
Aripiprazole unnamed metabolite 3 (ARIM7)	*Extremamente Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Tóxico*	*Extremamente Tóxico*
Aripiprazole unnamed metabolite 4 (ARIM8)	*Tóxico*	*Não Tóxico*	*Nocivo*	*Tóxico*	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*
Aripiprazole unnamed metabolite 2 (ARIM9)	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*
2,3-dichlorophenylpiperazine (ARIM10)	*Tóxico*	*Tóxico*	*Nocivo*	*Muito Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Muito Tóxico*
4-[(2-oxo-3,4- dihydro-1H-quinolin-7-yl)oxy]butanal (ARIM11)	*Tóxico*	*Nocivo*	*Nocivo*	*Tóxico*	*Tóxico*	*Muito Tóxico*

Aripiprazole unnamed metabolite 5 (ARIM12)	*Tóxico*	*Nocivo*	*Nocivo*	*Tóxico*	*Tóxico*	*Muito tóxico*
Aripiprazole unnamed metabolite 6 (ARIM13)	*Tóxico*	*Nocivo*	*Não Tóxico*	*Tóxico*	*Tóxico*	*Muito Tóxico*
Aripiprazole unnamed metabolite 7 (ARIM14)	*Muito Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Extremamente Tóxico*
Aripiprazole unnamed metabolite 8 (ARIM15)	*Tóxico*	*Tóxico*	*Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Extremamente Tóxico*
Aripiprazole unnamed metabolite 9 (ARIM16)	*Não Tóxico*	*Nocivo*	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*	*Nocivo*	*Não Tóxico*

Tabela 3. Classificação dos resultados obtidos na avaliação da toxicidade aguda e crônica do fármaco Clozapina e os seus respectivos metabólitos de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE.

\	*Toxicidade aguda*			*Toxicidade crônica*		
Composto	*Alga verde EC50 (mg/L)*	*Daphnia LC50 (mg/L)*	*Peixe LC50 (mg/L)*	*Alga verde EC50 (mg/L)*	*Daphnia LC50 (mg/L)*	*Peixe LC50 (mg/L)*
Clozapina	*Tóxico*	*Tóxico*	*Nocivo*	*Muito Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Muito Tóxico*
N-desmethylclozapine (CLOM1)	*Tóxico*	*Tóxico*	*Nocivo*	*Muito Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Tóxico*
Desmethylclozapine glucuronide (CLOM2)	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*
Clozapine N-oxide (CLOM3)	*Tóxico*	*Tóxico*	*Nocivo*	*Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Tóxico*
Clozapine 5-N-glucuronide (CLOM4)	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*

Tabela 4. Classificação dos resultados obtidos na avaliação da toxicidade aguda e crônica do fármaco Flufenazina e o seu respectivo metabólito de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE.

\	*Toxicidade aguda*			*Toxicidade crônica*		
Composto	*Alga verde EC50 (mg/L)*	*Daphnia LC50 (mg/L)*	*Peixe LC50 (mg/L)*	*Alga verde EC50 (mg/L)*	*Daphnia LC50 (mg/L)*	*Peixe LC50 (mg/L)*
Flufenazina	*Muito Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Extremamente Tóxico*
Fluphenazine sulfoxide (FLUM1)	*Tóxico*	*Nocivo*	*Nocivo*	*Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Tóxico*

Tabela 5. Classificação dos resultados obtidos na avaliação da toxicidade aguda e crônica do fármaco Haloperidol e os seus respectivos metabólitos de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE.

\	Toxicidade aguda			Toxicidade crônica		
Composto	Alga verde EC50 (mg/L)	Daphnia LC50 (mg/L)	Peixe LC50 (mg/L)	Alga verde EC50 (mg/L)	Daphnia LC50 (mg/L)	Peixe LC50 (mg/L)
Haloperidol	Muito Tóxico	Muito Tóxico	Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico
4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidine (HALM1)	Tóxico	Tóxico	Nocivo	Nocivo	Tóxico	Tóxico
Reduced haloperidol (HALM2)	Muito Tóxico	Muito Tóxico	Muito Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico
Haloperidol reduced pyridinium ion derivative (HALM3)	Nocivo	Não Tóxico	Não Tóxico	Nocivo	Nocivo	Nocivo
Haloperidol pyridinium ion derivative (HALM4)	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico
Haloperidol glucuronide (HALM5)	Não Tóxico	Não Tóxico	Não Tóxico	Não Tóxico	Nocivo	Não Tóxico
Haloperidol 1,2,3,6-tetrahydropyridine (HALM6)	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico	Muito Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico
Haloperidol pyridinium ion derivative (HALM7)	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico
fluorobenzoylpropionic acid (HALM8)	Não Tóxico	Não Tóxico	Não Tóxico	Não Tóxico	Não Tóxico	Não Tóxico
4-(4-Chlorophenyl)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobutyl]-pyridinium (HPP+) (HALM9)	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico	Extremamente Tóxico
p-Fluorobenzoylpropionic acid and 4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidine (HALM10)	Não Tóxico	Não Tóxico	Não Tóxico	Não Tóxico	Não Tóxico	Não Tóxico

Tabela 6. Classificação dos resultados obtidos na avaliação da toxicidade aguda e crônica do fármaco Olanzapina e os seus respectivos metabólitos de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE.

\	Toxicidade aguda			Toxicidade crônica		
Composto	Alga verde EC50 (mg/L)	Daphnia LC50 (mg/L)	Peixe LC50 (mg/L)	Alga verde EC50 (mg/L)	Daphnia LC50 (mg/L)	Peixe LC50 (mg/L)
Olanzapina	Tóxico	Tóxico	Nocivo	Muito Tóxico	Muito Tóxico	Tóxico
7-hydroxyolanzapine (OLAM1)	Tóxico	Tóxico	Nocivo	Tóxico	Muito Tóxico	Muito Tóxico
4'-N-desmethylolanzapine (OLAM2)	Tóxico	Tóxico	Nocivo	Tóxico	Muito Tóxico	Tóxico

2-hydroxymethylolanzapine (OLAM3)	*Nocivo*	*Nocivo*	*Não Tóxico*	*Tóxico*	*Tóxico*	*Nocivo*
Olanzapine 10-N-glucuronide (OLAM4)	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*
N-oxide olanzapine (OLAM5)	*Nocivo*	*Nocivo*	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*	*Nocivo*	*Nocivo*

Tabela 7. Classificação dos resultados obtidos na avaliação da toxicidade aguda e crônica do fármaco Quetiapina e os seus respectivos metabólitos de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE.

\	*Toxicidade aguda*			*Toxicidade crônica*		
Composto	*Alga verde EC50 (mg/L)*	*Daphnia LC50 (mg/L)*	*Peixe LC50 (mg/L)*	*Alga verde EC50 (mg/L)*	*Daphnia LC50 (mg/L)*	*Peixe LC50 (mg/L)*
Quetiapina	*Tóxico*	*Tóxico*	*Nocivo*	*Não Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Tóxico*
N-desalkylquetiapine (QUEM1)	*Tóxico*	*Tóxico*	*Nocivo*	*Muito Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Muito Tóxico*
7-Hydroxyquetiapine (QUEM2)	*Tóxico*	*Tóxico*	*Nocivo*	*Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Tóxico*
Quetiapine sulfoxide (QUEM3)	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*	*Não Tóxico*	*Nocivo*	*Nocivo*	*Não Tóxico*

Tabela 8. Classificação dos resultados obtidos na avaliação da toxicidade aguda e crônica do fármaco Risperidona e o seu respectivo metabólito de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE.

\	*Toxicidade aguda*			*Toxicidade crônica*		
Composto	*Alga verde EC50 (mg/L)*	*Daphnia LC50 (mg/L)*	*Peixe LC50 (mg/L)*	*Alga verde EC50 (mg/L)*	*Daphnia LC50 (mg/L)*	*Peixe LC50 (mg/L)*
Risperidona	*Muito Tóxico*	*Tóxico*	*Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Muito Tóxico*
9-hydroxyrisperidone	*Tóxico*	*Nocivo*	*Nocivo*	*Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Tóxico*

Tabela 9. Classificação dos resultados obtidos na avaliação da toxicidade aguda e crônica do fármaco Tioridazina e os seus respectivos metabólitos de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE.

\	*Toxicidade aguda*			*Toxicidade crônica*		
Composto	*Alga verde EC50 (mg/L)*	*Daphnia LC50 (mg/L)*	*Peixe LC50 (mg/L)*	*Alga verde EC50 (mg/L)*	*Daphnia LC50 (mg/L)*	*Peixe LC50 (mg/L)*
Tioridazina	*Extremamente Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Extremamente Tóxico*
Thioridazine 2-sulfoxide (TIOM1)	*Extremamente Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Extremamente Tóxico*
N-desmethylthioridazine (TIOM2)	*Extremamente Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Extremamente Tóxico*

Thioridazine 5-sulfoxide (TIOM3)	*Muito Tóxico*	*Muito Tóxico*	*Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Extremamente Tóxico*	*Extremamente Tóxico*

A biotransformação de fármacos pode alterar o perfil ecotoxicológico de compostos em ecossistemas aquáticos. Para metabólitos de Aripiprazol (ARIMs), ARIM7 e ARIM14 apresentaram ChVs muito baixos, sugerindo aumento do risco. A Clozapina (CLO) e seus metabólitos mostram variabilidade, com CLOM3 mantendo toxicidade. O metabólito FLUM1 da Flufenazina (FLU) indicou redução da ecotoxicidade.

No entanto, metabólitos de Haloperidol (HALM4, HALM7, HALM9) e Tioridazina (TIOM1, TIOM2) exibiram os menores ChVs do estudo, indicando aumento significativo da toxicidade. Alguns metabólitos de Olanzapina (OLA) e Risperidona (RIS) mostraram ChV mais elevados, sugerindo redução da toxicidade, enquanto outros, como OLAM1, OLAM2 e OLAM3, ainda representam risco ambiental. Os dados sublinham o risco ambiental dos antipsicóticos e seus metabólitos, destacando a necessidade de considerar metabólitos nas avaliações de risco, já que as Estações de Tratamento de Águas Residuais são ineficazes na remoção, representando uma ameaça contínua.

4 CONCLUSÃO

Por fim, todos os fármacos analisados revelaram um potencial tóxico preocupante, destacando alguns como extremamente tóxicos de acordo com a Diretiva 93/67/CEE. Essa descoberta ressalta a grande importância de conduzir estudos ecotoxicológicos abrangentes. Além disso, os achados demonstraram que a biotransformação dos fármacos no organismo humano pode alterar substancialmente o perfil ecotoxicológico de seus metabólitos, os quais, em diversos casos, mantêm ou até ampliam os riscos ambientais em comparação com os compostos parentais.

A identificação de metabólitos altamente tóxicos evidencia a limitação de se avaliar apenas os fármacos originais em análises de risco, subestimando o impacto real dessas substâncias nos ecossistemas aquáticos. Considerando que muitas Estações de Tratamento de Águas Residuais não são eficazes na remoção completa desses compostos, a persistência de metabólitos tóxicos representa uma ameaça contínua e relevante.

Portanto, este estudo reforça a necessidade urgente de incluir metabólitos em avaliações ecotoxicológicas, além de promover o desenvolvimento de políticas ambientais e estratégias de tratamento mais eficientes, capazes de mitigar os riscos à saúde dos ecossistemas aquáticos e, consequentemente, à saúde pública.

5 REFERÊNCIAS

Escudero J, Muñoz JL, Morera-Herreras T, Hernandez R, Medrano J, Domingo-Echaburu S, Barceló D, Orive G, Lertxundi U. Antipsychotics as environmental pollutants: An underrated threat? Sci Total Environ. 2021 May 15;769:144634. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.144634. Epub 2021 Jan 9. PMID: 33485196.

Commission of the European Communities. Technical guidance document in support of commission directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances. Part II, environmental risk assessment. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 1996. v.1488, p.94.

Khojasteh SC, Argikar UA, Driscoll JP, Heck CJS, King L, Jackson KD, Jian W, Kalgutkar AS, Miller GP, Kramlinger V, Rietjens IMCM, Teitelbaum AM, Wang K, Wei C. Novel advances in biotransformation and bioactivation research - 2020 year in review. Drug Metab Rev. 2021 Aug;53(3):384-433. doi: 10.1080/03602532.2021.1916028. Epub 2021 Jun 24. PMID: 33910427; PMCID: PMC8826528.

Rasimas JJ, Liebelt EL. Adverse Effects and Toxicity of the Atypical Antipsychotics: What is Important for the Pediatric Emergency Medicine Practitioner. Clin Pediatr Emerg Med. 2012 Dec 1;13(4):300-310. doi: 10.1016/j.cpem.2012.09.005. PMID: 23471213; PMCID: PMC3587131.

Thomas K, Saadabadi A. Olanzapine. 2023 Aug 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 30422498.

United States Environmental Protection Agency. EPI Suite® v.4.11. The Estimation Programs Interface [Internet]. Washington (DC): USEPA; 2012 [citado 2025 Jun 2]. Disponível em: https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/download-epi-suitetm-estimation-program-interface-v411

Vignali C, Freni F, Magnani C, Moretti M, Siodambro C, Groppi A, Osculati AMM, Morini L. Distribution of quetiapine and metabolites in biological fluids and tissues. Forensic Sci Int. 2020 Feb;307:110108. doi: 10.1016/j.forsciint.2019.110108. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31877542.

Viana N, Guimarães L. Analysis of the environmental toxicity of antipsychotic drugs used in the treatment of psychosis and mental disorders. Zenodo; 2024 Oct. Pharmaceuticals in the

aquatic environment: a review on eco ... [Internet]. [citado 2025 Jun 2]. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9266021/

Wright JJ, et al. Ecological impacts of pharmaceuticals in aquatic ecosystems: a review of the available evidence. Crit Rev Environ Sci Technol. 2015;45(6):609-41.